

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019407

International filing date: 24 December 2004 (24.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-434725
Filing date: 26 December 2003 (26.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

21.1.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 6 日
Date of Application:

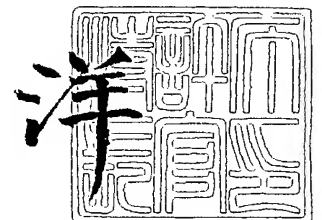
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 5
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 5]

出 願 人 花王株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 P06541512
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 7/16
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内
 【氏名】 徳永 忠之
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内
 【氏名】 押野 一志
【特許出願人】
 【識別番号】 000000918
 【氏名又は名称】 花王株式会社
【代理人】
 【識別番号】 110000084
 【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
 【代表者】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸
【選任した代理人】
 【識別番号】 100077562
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 登志雄
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096736
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100101317
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 的場 ひろみ
【選任した代理人】
 【識別番号】 100117156
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 村田 正樹
【選任した代理人】
 【識別番号】 100111028
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 山本 博人
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 164232
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

下記成分 (A)、(B) 及び (C)、

(A) 5 0 ~ 1 6 0 0 0 ppm のカルシウムイオンを供給するカルシウムイオン供給化合物

(B) 2 5 0 ~ 2 5 0 0 0 ppm のモノフルオロリン酸イオンを供給するモノフルオロリン酸イオン供給化合物

(C) 乳酸、リンゴ酸、クエン酸及び酒石酸からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上の酸

を含有し、pH 4 . 0 ~ 6 . 5 である口腔用組成物。

【請求項 2】

さらに成分 (C) の酸の塩を含有する請求項 1 記載の口腔用組成物。

【請求項 3】

さらに糖アルコールを含有する請求項 1 又は 2 記載の口腔用組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】口腔用組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、使用時にカルシウムイオンを安定に供給し、優れた使用性及び安定性を有するモノフルオロリン酸塩含有口腔用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

歯のエナメル質は、ハイドロキシアパタイトを主成分とし、口中においては通常、リン酸イオンやカルシウムイオンの溶出（脱灰）と、リン酸カルシウムやハイドロキシアパタイトへの結晶化（再石灰化）が平衡状態にある。フッ素イオンは脱灰を抑制し、カルシウムイオンとリン酸イオンの供給・結晶化、すなわち、再石灰化を促進することにより、う蝕の発生が予防できる。従って、フッ素イオンとカルシウムイオンを口腔内に供給すると歯の再石灰化を促進させることができる。

【0003】

しかし、組成物に予めフッ素イオンとカルシウムイオンが存在すると、組成物中で粉末状（平均粒子径：数 μm ）のフッ化カルシウムが析出してしまい粒子径が大きくなりすぎるため、歯への吸着が弱まる。そのため組成物中にカルシウムイオン供給化合物やカルシウムを含む研磨剤を配合する場合、それと相互作用の少ないモノフルオロリン酸塩を用いるのが好ましく、これは口腔内でフッ素イオンとリン酸イオンに分解されることが知られている。

【0004】

しかしながらモノフルオロリン酸塩であっても、やはり水溶性のカルシウム塩を共存させると経時的に相互作用を起こしてしまい、まだなお十分な安定供給とはいえなかった。

【0005】

このような問題点を改善するために、ピロリン酸ナトリウムあるいはポリリン酸塩を配合する方法（特許文献1）、リン酸トリマグネシウムを配合する方法（特許文献2、3）、トリポリリン酸亜鉛塩を配合する方法（特許文献4）、可溶性リン酸塩を共存させる方法（特許文献5）等が知られている。

しかしこれらの添加物による対応はカルシウムイオンそのものの活性を弱めるため新たな安定化方法の開発が望まれていた。

【特許文献1】特公昭58-35163号

【特許文献2】特開昭62-35963号

【特許文献3】特公平1-23404号号

【特許文献4】特公平7-544号

【特許文献5】特開2003-226627号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、カルシウムイオンを安定に供給可能であるモノフルオロリン酸塩含有口腔用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、特定の酸を用いてpHを4.0～6.5に調整することによってモノフルオロリン酸イオンとカルシウムイオンとの相互作用を抑制し、再石灰化に有効なカルシウムイオンを安定に供給できることを発見した。

すなわち、本発明は下記成分（A）、（B）及び（C）、

（A）50～16000ppmのカルシウムイオンを供給するカルシウムイオン供給化合物

（B）250～25000ppmのモノフルオロリン酸イオンを供給するモノフルオロリン酸イオン供給化合物

(C) 乳酸、リンゴ酸、クエン酸及び酒石酸からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上の酸

を含有し、pH4.0～6.5である口腔用組成物である。

【発明の効果】

【0008】

本発明により、カルシウムイオンの安定供給を可能としたモノフルオロリン酸塩含有口腔用組成物の提供が可能となった。本発明の口腔用組成物を用いれば、カルシウムイオンを安定して歯に供給できるので、歯の再石灰化が促進され、むし歯予防に有効である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明に係る組成物に用いられる (A) カルシウムイオン供給化合物としては、例えば、グリセロリン酸カルシウム、グルコース-1-リン酸カルシウム、グルコース-6-リン酸カルシウム、リン酸化オリゴ糖カルシウム、水酸化カルシウム、塩化カルシウム、酢酸カルシウム、ギ酸カルシウム、乳酸カルシウム、硝酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、安息香酸カルシウム、イソ酪酸カルシウム、プロピオン酸カルシウム、サリチル酸カルシウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム及びそれらの混合物が挙げられる。

これらのカルシウムイオン供給化合物の中でも、味の良さの点から乳酸カルシウムやグリセロリン酸カルシウムなどが好ましい。

【0010】

前記組成物中のカルシウムイオン供給化合物は、口腔内で効率的にフッ化カルシウムを生成させる点から、50～16000ppmのカルシウムイオンを供給するカルシウムイオン供給化合物であるが、さらに好ましくは100～8000ppm、特に好ましくは200～4000ppmのカルシウムイオンを供給するカルシウムイオン供給化合物である。カルシウムイオン濃度を50ppm以上になるようにするには、口腔用組成物中でこの濃度溶解するカルシウムイオン供給化合物を用いる必要がある。

【0011】

本発明の組成物に用いられる (B) モノフルオロリン酸イオン供給化合物としては、モノフルオロリン酸ナトリウム、モノフルオロリン酸カリウム、モノフルオロリン酸マグネシウム、モノフルオロリン酸カルシウム等が挙げられるが、モノフルオロリン酸ナトリウムが好ましい。モノフルオロリン酸イオンは、口腔内、特に歯垢などに残留し、唾液や歯垢中のホスファターゼなどで徐々に分解され、持続的にフッ素イオンを歯に供給する。組成物中のモノフルオロリン酸イオン供給化合物は、250～25000ppmのモノフルオロリン酸イオンを供給するモノフルオロリン酸イオン供給化合物が好ましく、さらに好ましくは2500～10000ppmのモノフルオロリン酸イオンを供給するモノフルオロリン酸イオン供給化合物である。

【0012】

本発明の組成物は、特定の酸 (C) によりpHを4.0～6.5に調整することの特徴とする。pHを6.5以下に調整することによりモノフルオロリン酸の分解が効果的に抑制される。また、使用時の渋み、組成物の着色を防止する点からはpH4.0以上が好ましい。さらに好ましくは、pH4.5～6.2である。

含有する酸の量は、0.05～10質量%が好ましく、さらに好ましくは0.1～5質量%、特に好ましくは1～3質量%である。

【0013】

本発明に係る組成物に用いられる酸 (C) は、乳酸、リンゴ酸、酒石酸及びクエン酸からなる群より選ばれる 1 種または 2 種以上である。さらに、カルシウムイオンの活性を高める観点からは乳酸、リンゴ酸が好ましく、特にリンゴ酸が好ましい。

【0014】

また、本発明の組成物にさらに成分 (C) の酸の塩を配合することが好ましい。これによりpH4.0～6.5において緩衝作用を示し、より安定性が高まるからである。成分 (C) の酸の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アルギニン塩、アンモニウム塩等が

挙げられるが、ナトリウム塩、カリウム塩のアルカリ金属塩等が好ましい。本発明組成物を調製するにあたり、成分(C)の酸の塩を直接添加してもよいが、成分(C)の酸、及び、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリを別個に配合し、組成物中で酸とその塩の緩衝液系を形成させてもよい。なお、本発明の組成物のpHは、洗口剤等の液状組成物の場合は直接測定でき、練歯磨剤等の場合は10質量%水溶液として測定できる。

【0015】

また、本発明の組成物にさらに糖アルコールを配合することが好ましい。配合する糖アルコールとしては、例えば、ラクチトール、イソマルチトール、マルトトリイトール、イソマルトトリイトール、パニトール、イソマルトテトライトール、エリスリトール、アラビトール、リビトール、キシリトール、ソルビトール、マンニトール、マルチトール等が挙げられる。組成物中の糖アルコールの含有量は20~70質量%、さらに35~60質量%、特に40~50質量%が好ましい。

【0016】

本発明においては、本発明の効果を損なわない範囲で口腔用組成物に一般に用いられるアニオン界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸エステル塩、N-アシルサルコシネート塩等のN-アシルアミノ酸塩等を含有してもよい。

【0017】

また、本発明の組成物には、口腔用組成物に一般的に用いられている、無水ケイ酸、リン酸水素カルシウム、炭酸カルシウム等の研磨剤、グリセリン、ポリエチレングリコール等の湿潤剤、発泡剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン等の粘結剤、サッカリンナトリウム等の甘味剤、着色剤、パラオキシ安息香酸メチル等の保存剤、塩化ベンゼトニウム、トリクロサン、イソプロピルメチルフェノール等の殺菌剤、 β -グリチルレチン酸、トコフェロール等の抗炎症剤、香料等を添加することができる。

【0018】

本発明の口腔用組成物は、粉歯磨剤、潤性歯磨剤、練り歯磨剤、液状歯磨剤、洗口剤等として用いることができる。

【実施例】

【0019】

試験例 1

洗口液

(1) 洗口液の調製

表1に示す実施例1~2及び比較例1の洗口液を調製した。

【0020】

(2) 測定方法

a. 保存安定性

表1に示す洗口液を40℃で2週間保存し、下記評価を行った。

【0021】

1. 外観変化

保存後の状態を目視にて観察し、以下の基準で評価した。

○：沈殿や結晶の析出がなく、透明である。

△：沈殿や結晶の析出はないが、白濁を認める。

×：沈殿や結晶の析出が認められる。

【0022】

2. カルシウムイオン及びモノフルオロリン酸イオン残留率

保存前後の液中に含まれるカルシウムイオン及びモノフルオロリン酸イオンを測定し、前後の値から計算したそれぞれのイオンの残留率を求めた。

【0023】

Caイオンの残留量の定量は、洗口液0.5mLを12N-HClが4wt%となるように添加し、100mLにメスアップ(200倍希釈)したものを測定試料として、堀場製作所製ICP発光分析装置(JY288U)で、Ca; 317.933nm発光線を用いて、検量線法

(検量範囲: 2 ~ 20 ppm) により行った。

【0024】

モノフルオロリン酸イオンの定量はイオンクロマトグラフィーにより検量線法にて定量を行った。イオンクロマト装置は、ダイオネクス製 DX-320 (EG-40 装備) を用いて、測定条件は、分離カラム IonPac AS-16、ガードカラム IonPac AG-16、溶離液 KOH (EG-40 使用)、流量 1.0 mL/min、グラジエント 10 mmol/l - 70 mmol/l (0 - 20 min)、サプレッサー ASRS (200 mA)、検出器 電気伝導度検出器を使用した。

【0025】

b. 使用性 (渋味)

表 2 に示す洗口液を口に含み、含そう後吐き出して使用することによる評価を被験者 10 名 (男性 5 名、女性 5 名) に行った。被験者自身により以下の基準で評価し、平均値を求めた。

2 点: 問題なく使用できる。

1 点: わずかに収れん感があるが、使用には耐えられる。

0 点: 渋味が強く、使用に耐えられない。

【0026】

その結果を表 1 に示す。なお、表 1 及び表 2 中の成分の含有量は質量%である。

【0027】

本発明の洗口剤は比較例 1 及び 2 の組成物にくらべて優れた保存安定性、使用性を示した。

【0028】

【表 1】

洗口剤

		実施例 1	実施例 2	比較例 1
	グリセロリン酸カルシウム	1	1	1
	モノフルオロリン酸ナトリウム	0.7	0.7	0.7
	乳酸	0.6	2	
	pH 調整剤 (NaOH)		0.91	
	精製水	バランス	バランス	バランス
	合計	100	100	100
	配合直後の pH	5	5	8
	使用性 (渋味)	1.6	1.5	1.5
保存安定性	外観変化	○	○	×
	モノフルオロリン酸イオン残留率	87%	99%	30%
	カルシウムイオン残留率	88%	94%	32%

【0029】

試験例 2

歯磨剤

(1) 歯磨剤の調製

表 2 に示す実施例 3 ~ 7 及び比較例 2 ~ 3 の練り歯磨剤を調製した。

【0030】

(2) 測定方法

a. 保存安定性

表 2 に示す試験歯磨剤を 50 °C で 1 月間保存した後、以下の評価を行った。すなわち歯磨剤の保存安定性にはカルシウムイオンの残留率と歯磨剤の着色を指標とした。

1. カルシウムイオン残留率

カルシウムイオンの残留率は保存前後 (0 週、2 週後、1 ヶ月後) のカルシウムイオン

を定量し、その値から計算した。

カルシウムイオンの定量はキレート発色法により行った。

キレート発色法による定量には、和光純薬製のカルシウムC-テストワコーを使って行った。試料中のカルシウムはアルカリ条件下でOCPC（オルトクレゾールフタレインコンプレキソン）と結合して紫紅色を呈する。この紫紅色の吸光度を測定し、検量線法により定量した。

2. 着色変化

歯磨剤の着色は保存後（2週間後）の状態を目視にて観察し、以下の基準で評価した。

○：保存前に比べ、色の変化はない。

△：わずかな色の変化が認められるが許容範囲内である。

×：色の変化が明らかに認められる。

【0031】

b. 使用性（渋味）

表2に示す試験歯磨剤の約1gを歯ブラシにとり、自由にブラッシングさせ、含そう後吐き出した。このような使用による評価を被験者10名（男性5名、女性5名）に行い、被験者自身により以下の基準で評価し、平均値を求めた。

2点：問題なく使用できる。

1点：やや渋味を感じるが、使用には耐えられる。

0点：渋味が強く、使用に耐えられない。

【0032】

その結果を表2に示す。

【0033】

本発明の歯磨剤は比較例2及び3の組成物にくらべて優れた保存安定性、使用性を示した。

【0034】

【表 2】

歯磨剤

	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	比較例2	比較例3
グリセロリン酸カルシウム	1	0.6	0.6		0.6	0.6	0.6
乳酸カルシウム		0.6	0.6	1.5	0.6	0.6	0.6
モノフルオロリン酸ナトリウム	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7	0.7
乳酸	2.0	2.0	0.2	2		2	
リンゴ酸					0.17		
pH調整剤 (NaOH)	1.2	0.36		0.9			
ソルビット液 (70重量%液)	40	40	40	40	40	40	40
キシリトール	6	6	6	6	6	6	6
無水ケイ酸	15	15	15	15	15	15	15
サッカリンナトリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
カルボキシメチルセルロースナトリウム	1	1	1	1	1	1	1
カラギーナン	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
キシタンガンガム	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
ポリエチレングリコール600	4	4	4	4	4	4	4
香料	1	1	1	1	1	1	1
精製水	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス	バランス
合計	100	100	100	100	100	100	100
pH * 1	6	4	6	5	6	3.5	7.5
着色変化	○	○	○	○	○	×	○
カルシウムイオン残留率 (14日間)	99%	99%	97%	99%	97%	99%	55%
カルシウムイオン残留率 (1ヶ月)	—	95%	76%	—	80%	99%	39%
使用性 (滋味)	1.8	1.7	1.9	1.9	1.9	0.3	1.9

* 1 : 10質量%水溶液のpH

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 カルシウムイオンの安定供給を可能としたモノフルオロリン酸含有口腔用組成物の提供。

【解決手段】 下記成分 (A)、(B) 及び (C)、

(A) 50～16000 ppm のカルシウムイオンを供給するカルシウムイオン供給化合物

(B) 250～25000 ppm のモノフルオロリン酸イオンを供給するモノフルオロリン酸イオン供給化合物

(C) 乳酸、リンゴ酸、クエン酸及び酒石酸からなる群より選ばれる 1 種又は 2 種以上の酸

を含有し、pH4.0～6.5 である口腔用組成物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 5
受付番号	5 0 3 0 2 1 5 1 8 3 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 1 月 5 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年12月26日

特願 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 5

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 9 1 8]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 4 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目 1 4 番 1 0 号

氏 名

花王株式会社